Zur Pharmakologie des Brom-Ajmalins

Gerhard Schreiber

1962

Aus dem Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstand: Professor Dr. Dr. h.c. K. Zipf

ZUR PHARMAKOLOGIE DES BROM-AJMALINS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

von

Gerhard Schreiber

aus

Reichenberg

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der
Universität München

Dekan: Prof. Dr. K. Ullrich

Referent: Prof. Dr. Dr. h. c. K. Zipf

Tag der mündlichen Prüfung: 27. 2. 1962

UNI-Druck, München 13, Amalienstraße 85

INHALTSANGABE

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Chemie des Ajmalins und Brom-Ajmalins	2
III.	Bisherige Arbeiten zur Pharmakologie des Ajmalins	3
IV.	Experimentelle Untersuchungen mit Brom-Ajmalin	6
	1. Methodik	6
	2. Ergebnisse	8
	3. Diskussion	18
	4. Zusammenfassung der Ergebnisse	25
V.	Literaturverzeichnis	27
	Lebenslauf	46

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546810_0058

I. EINLEITUNG

Die erste bedeutende Mitteilung über die therapeutische Anwendung der Rauwolfia und ihrer Alkaloide bei Hypertonie veröffentlichte im Jahre 1949 der indische Arzt R. J. VAKIL. Vor diesem Bericht sind im europäischen Schrifttum nur wenige Arbeiten über die Rauwolfia zu finden. Danach setzten umfangreiche chemische und pharmakologische Untersuchungen der Droge ein, als deren Ergebnis nun über 1000 experimentelle und 400 klinische Publikationen vorliegen (WATSCHINGER und WUTTE 1959).

Ajmalin, eines der Alkaloide aus der Rauwolfia, hat vor einigen Jahren das Interesse der Kliniker gefunden, seit neuere pharmakologische Untersuchungen seine chinidin-ähnliche Herzwirksamkeit bestätigten. Heute wird Ajmalin bei der Behandlung von Herzrhythmusstörungen angewendet.

Untersuchungen über den wirksamen Blutspiegel und über die Elimination des Ajmalins sind wegen unzulänglicher quantitativer Nachweismethoden erschwert. Abbau- und Umbauprodukte konnten im einzelnen noch nicht nachgewiesen werden (KLEINSORGE 1959 a, b).

Dieser Umstand lenkte das wissenschaftliche Interesse auf Brom-Ajmalin, dessen Bromanteil für klinische Kontrollversuche radioaktiv markiert werden kann. Das Isotop ^{82}Br ist mit einer Halbwertszeit von 36 Stunden hierzu geeignet (BERNE 1952).

Die vorliegende Arbeit sollte feststellen, ob die pharmakologischen Eigenschaften des Brom-Ajmalins mit denen des Ajmalins übereinstimmen. Die Untersuchungen betrafen in erster Linie seine Herzwirkung. Versuche am Skelettmuskel und an der glatten Muskulatur sollten weitere Kenntnis vom Wirkungsmechanismus des Alkaloids vermitteln.

II. CHEMIE DES AJMALINS UND BROM-AJMALINS

Ajmalin

Den indischen Chemikern SIDDIQUI und SIDDIQUI gelang 1931 erstmals die Darstellung einiger Reinalkaloide aus den Wurzeln der Droge "Rauwolfia serpentina, Benth." Eines der Alkaloide benannten sie Ajmalin zu Ehren des Gründers des Research Institute A.U. Tibbi College Delhi, Hakim Ajmal Khan. Für dieses Ajmalin gaben sie die Summenformel $C_{20}H_{26}O_2N_2$ an (1932). MUKHERJEE, ROBINSON und SCHLITTLER (1949) konnten sie bestätigen. Sie stellten damit die Formel für das 1932 von van ITALLIE und STEENHAUER (in Leiden) isolierte "Rauwolfin" ($C_{21}H_{26}O_2N_2$), bei dem es sich um Ajmalin handelte, richtig.

Nach 1952, dem Jahr der Isolierung des zentral wirksamen Rauwolfia-Alkaloids Reserpin durch MÜLLER, SCHLITTLER und BEIN, stand jetzt "weniger interessantes" Ajmalin den Chemikern in größeren Mengen zur Verfügung. Die Anwendung moderner Forschungsmethoden und Arbeitshypothesen über biogenetische Aufbauprinzipien der Alkaloide ermöglichten WOODWARD (1956) die strukturelle Aufklärung des Ajmalins (Abb. A). Innerhalb der Klasse der Indol-Alkaloide gehört Ajmalin zu den tertiären Indolinbasen (schwach bis mittelstark basische Alkaloide).

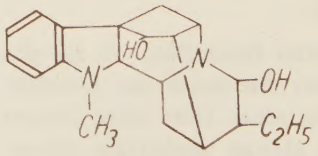

Abb. A

Das Ringsystem war vorher nicht bekannt, sein Modell ist nahezu spannungsfrei. Auffallendes Merkmal ist die Carbinolamingruppierung.

Die Ergebnisse der zahlreichen zur strukturellen Aufklärung führenden Arbeiten hat ROBINSON (1957) zusammengefaßt. BARLETT, SCHLITTLER und Mitarbeiter (1960) konnten die Struktur des Ajmalins bestätigen.

Brom-Ajmalin

Brom-Ajmalin wurde bei Versuchen zur Konstitutionsaufklärung des Ajmalins hergestellt (ANET et al. 1954).

Aus Ajmalin, $C_{20}H_{26}O_2N_2$, entsteht durch Bromierung in Chloroform unter Eiskühlung das Bromhydrobromid, $C_{20}H_{25}O_2N_2Br$, HBr. Dieses wird in heißem Wasser mit verdünntem NH_4OH versetzt. Der dichte weiße Niederschlag der Brom-Base, $C_{20}H_{25}O_2N_2Br$, (Mono-Brom-Ajmalin) wird gewaschen und getrocknet. Weder das Hydrobromid, noch die Brom-Base zeigen die Farbreaktionen des Ajmalins. An welcher Stelle des Ajmalinmoleküls die Bromsubstitution erfolgt, ist noch nicht genau bekannt. Es wird vermutet, daß die Substitution am Benzolkern erfolgt. Dafür spricht auch, daß die Mikroanalyse Sauerstoffwerte für zwei unveränderte OH-Gruppen ergibt. Kernsubstituierte aromatische Verbindungen spalten jedoch im Organismus kein Brom ab (BEERMANN und BILINKIS 1910). HOWARTH (1949) fand dies am radioaktiv bromierten Benzolkern des Procains bestätigt. Danach ist wohl anzunehmen, daß im Brom-Ajmalin eine stabile organische Bromverbindung vorliegt.

III. BISHERIGE ARBEITEN ZUR PHARMALOLOGIE DES AJMALINS

In älteren Untersuchungen wurden meist unreine Ajmalinpräparate verwendet. Erst in neuerer Zeit stand Ajmalin in Reinsubstanz zur Verfügung (SIDDIQUI 1939).

Ajmalin vermindert allgemein die Erregbarkeit des Herzmuskels. Am Kaltblüterherzen (Frosch) fanden NIERSTRASS (1907) Frequenzabnahme und Vorhofarrhythmien, HARTOG (1935) Erhöhung der Flimmerschwelle und Störung der A-V Überleitung bis zum partiellen Block. De BOER (1936) beobachtete im EG (Elektrogramm) Frequenzabnahme, Verlangsamung der Erregungsleitung und Verlängerung der Refraktärphase. GÖING und KEMPE (1956) beschrieben Aufhebung akonitin-induzierter Tachykardien und heterotoper Rhythmen mit Wiederherstellung des Sinusrhythmus. Am Froschherz nach Bülbring senkt Ajmalin die Herzfrequenz und vermindert das Herzminutenvolumen (PETTER 1959).

An Warmblüterherzen (in situ und isoliert) von Katzen, Kaninchen und Meerschweinchen fanden: HARTOG (1935) Abnahme der Sinusfrequenz, QRS-Verlängerung mit T-Senkung im EKG und verlangsamte Erregungsleitung; van DONGEN (1936) Erhöhung des Widerstandes gegen elektrisches Flimmern und Nachflimmern und Aufhebung chemisch induzierter heterotoper Rhythmen und de BOER (1937) Zunahme der Refraktärzeit und Abnah-

me der Reizleitungsgeschwindigkeit. Eine negativ inotrope Wirkung von Ajmalin am Katzenherz in situ beobachteten CHOPRA et al. (1942). Nach GÖING und KEMPE (1956) wirkt Ajmalin auf das akonitin-vorbehandelte Warmblüterherz wie am Froschherzen, wobei im EKG P-Q und Q-T verlängert werden. Am Herz-Lungen-Präparat des Hundes sahen INNES et al. (1958) Frequenzabnahme, Verlängerung der funktionellen Refraktärperiode und Verlangsamung der Erregungsleitung im EG (Elektrogramm). Am Meerschweinchenherzen nach Langendorff verminderte Ajmalin Frequenz, Amplitude und den Coronardurchfluß (PETTER 1959). Im EKG des Hundes verlängerte Ajmalin P-Q und Q-T. Mit der Verminderung der Erregbarkeit des Herzens stieg der Schwellenwert für Extrasystolen. Die Refraktärperiode wurde verlängert, wobei eine Schutzwirkung gegen Arrhythmien verschiedener Genese auftrat (SCHMITT und SCHMITT 1960).

Den Vergleich mit Chinidin führten ARORA und MADAN (1956) an Hundevorhöfen in situ durch. Arrhythmien wurden elektrisch, mit Acetylcholin und mit Akonitin erzeugt. Einer Ajmalindosis von 1 mg/kg entsprach eine gleich wirksame Dosis von 2,5 mg/kg Chinidin. Im EKG der Katze wurden die Überleitungszeit P-Q und die Refraktärperiode Q-T durch Ajmalin ebenfalls stärker verlängert. Die Wirksamkeit gegen Kammerarrhythmien war etwa gleich groß.

Zur Beurteilung der flimmerwidrigen Wirksamkeit bildete BENTHE (1956) den Quotienten aus Refraktärzeitzunahme und Leitungsgeschwindigkeitsabnahme. Da Ajmalin die Refraktärzeit stärker als die Leitungsgeschwindigkeit beeinflußt, besitzt es unter den flimmerwidrigen Substanzen den höchsten Quotienten.

Für eine sichere Aufhebung der Veratrin-Wirkung am M. sartorius des Frosches fand ARORA (1956) eine Ajmalinkonzentration von 10^{-5} g/ml. Die Kalium-Kontraktur am Rektuspräparat des Frosches konnten GÖING und KEMPE (1956) mit Ajmalindosen bis 10^{-3} g/ml nicht beeinflussen. Die Darmtätigkeit des Hundes in situ wurde durch 1 mg/kg Ajmalin i.v. herabgesetzt, nach 5 mg/kg unter Tonussenkung gelähmt (RAYMOND-HAMET 1940). Eine Anregung der Tätigkeit des isolierten Meerschweinchendarmes beschrieben CHOPRA et al. (1942). SCHMITT und SCHMITT (1959) fanden eine Verstärkung der erregenden Serotonin-Wirkung durch Ajmalin am überlebenden Rattenuterus.

Ajmalin senkt den Blutdruck. Die Wirkung ist verhältnismäßig schwach und hält nicht lange an. Bei Hunden und Katzen trat die Wirkung ab 1 mg/kg

Ajmalin i.v. ein (RAYMOND-HAMET 1940, 1957, CHOPRA et al. 1942, ZIPF 1957, SCHMITT und SCHMITT 1960). Die Blutdrucksenkung erfolgte auch nach intrazisternaler Injektion beim Affen (CHATTERJEE et al. 1955). Kleinere Dosen (0,5 mg/kg) brachten mitunter geringen Anstieg (ZIPF 1957, KOVACH et al. 1959) oder waren unwirksam. BEIN und GROSS (1953), DASGUPTA und WERNER (1954), CHATTERJEE et al. (1955) fanden bei Affen und Katzen erst ab höheren Dosen (3-5 mg/kg) eine Blutdrucksenkung. CHOPRA und CHAKRAVARTI (1941) und CHOPRA et al. (1942) beschrieben einen Blutdruckanstieg vermutlich durch Erregung des Vasomotorenzentrums. Nach RAYMOND-HAMET (1940, 1957), DASGUPTA und WERNER (1954) und CHATTERJEE et al. (1955) dürfte bei diesen Untersuchungen kein reines Ajmalin vorgelegen haben. Reines Ajmalin besitzt keine zentral-blutdrucksenkende Wirkung. Die vasopressorische Reaktion nach elektrischer Reizung des Vasomotorenzentrums in der Medulla oblongata wurde nur in geringem Maße (BHARGAVA und BORISON 1957), die der hypothalamischen Pressorzentren nicht spezifisch unterdrückt (DASGUPTA und WERNER 1954). Im Versuch mit gekreuztem Kreislauf zwischen zwei Hunden stieg nach Ajmalin der Blutdruck des Akzeptorhundes, bei dem nur eine nervöse Kopf-Rumpf-Verbindung bestand, stark an (KOVACH et al. 1959). Nach oraler Verabreichung von Ajmalin bei Hunden und Ratten (CRONHEIM et al. 1954, de JONGH und van PROOSDIJ-HARTZEMA 1955) zeigten Dosen bis 30 mg/kg keine hypotensive Wirkung.

Ajmalin wirkt adrenolytisch. Es hemmt den Blutdruckanstieg nach Adrenalin (CHOPRA et al. 1942, RAYMOND-HAMET 1957, ZIPF 1957, SCHMITT und SCHMITT 1960). Letztgenannte Autoren fanden auch eine Verminderung der pressorischen Wirkung auf den Blutdruck. Eine Verstärkung der pressorischen Adrenalinwirkung durch Ajmalin (BEIN und GROSS 1953, BHARGAVA und BORISON 1957) konnte nicht bestätigt werden. Im Gegensatz zu BEIN und GROSS (1953) konnte der pressorische Carotis-Sinus-Entlastungsreflex bei der Katze nach intravenöser (ZIPF 1957), beim Affen nach intrazisternaler Injektion von Ajmalin (CHATTERJEE et al. 1955) abgeschwächt werden. Ferner hemmt Ajmalin nach DASGUPTA und WERNER (1954) auch den Blutdruckanstieg bei Reizung des N. ischiadicus.

An der Katze wurde die Nickhautkontraktion nach Adrenalin durch Ajmalin abgeschwächt; ebenso die Adrenalinkontraktion im Samenblasentest beim Meerschweinchen (ZIPF 1957).

RAYMOND-HAMET (1957) rechnet Ajmalin den schwach sympathicolytisch wirksamen Alkaloiden zu - "sympatholytiques mineurs".

IV. EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN MIT BROMAJMALIN

1. Methodik

Brom-Ajmalin lag als reine, kristallisierte Base vor. Seine Lösung erfolgte in verdünnter Essigsäure oder n/10 Phosphorsäure. Der pH-Wert der Endverdünnung in Aqua dest. oder Ringerlösung lag bei 6,5. Die Lösungsmittel waren ohne Eigenwirkung.

Zur Messung der Reizleitungsgeschwindigkeit im Froschherz-Kammerstreifen diente die von BAMMER und ROTHSCHUH (1952) angegebene Methode, die von PETTER in unserem Institut modifiziert wurde. Der Herzstreifen wurde mittels angeschlungener Fäden horizontal über Reiz- und Ableitungsdoppelelektroden ausgespannt. Diese waren in einem Block aus Plexiglas eingebettet. Der Streifen lag der mittleren, nach oben gebogenen Elektrode auf. Durch sanften Fadenzug nach oben wurde er den beiden anderen nach unten geöffneten Elektroden angelegt. Die Reizelektrode war mit Ausnahme der Elektrodenspitzen isoliert. Die Spitzen waren vollständig im Herzstreifen versenkt. Dadurch konnte der Reizeinbruch in das Registriergerät weitgehend unterdrückt werden. Die Aufzeichnung der Aktionsströme erfolgte über zwei getrennt EEG-Kanäle mit dem Cardioscript S (Fa. F. Schwarzer GmbH., München). Die hohe Leistung der beiden Verstärkersysteme gestattete es, den Streifen einschließlich der Elektroden auch während des Meßvorganges in Ringerlösung zu belassen.

Die Refraktärzeit wurde in der gleichen Versuchsanordnung in Anlehnung an die Angaben von BENTHE (1956 a) bestimmt. Mit dieser Versuchsanordnung wurde ein gleichbleibendes Verhalten des Präparates gewährleistet.

Den Reizimpuls lieferte der Reizgenerator der Fa. Netheler und Hinz (Hamburg). Für die Rheobase ergaben sich 0,1 mA, für die Chronaxie 2,5 msec.

Zur Bestimmung der elektrischen Flimmerschwelle des Meerschweinchenherzens wurde das von JOHNSON (1954) für Katzen angegebene Verfahren abgeändert. Meerschweinchen wurden in Urethannarkose künstlich beatmet. Bei eröffneter Brusthöhle wurde an der Herzspitze eine unipolare, nicht polarisierende Reizelektrode befestigt. Die Reizung erfolgte über den genannten Reizgenerator. Daten der Rechteckimpulse: Frequenz 45/sec, Impulsdauer 0,8 msec. Die jeweilige Reizdauer betrug 15 sec.

Die Mindeststromstärke (mAmpère) zur Auslösung eines 2 min lang andauernden Kammerflimmerns wurde dreimal geprüft. Die elektrische Herztätigkeit wurde mit einem EKG-Gerät der Fa. Schwarzer beobachtet. Nach i.v. Applikation des Alkaloids wurde in Abständen von 5 min die Flimmern auslösende Stromstärke (Flimmerschwelle) und ihr Absinken bestimmt.

Die Blutdruckuntersuchungen wurden an Katzen in Urethan-Chloralose-Narkose ausgeführt (0,3 g/kg Urethan + 0,04 g/kg Chloralose, i.p.). Der Blutdruck wurde über ein Hg-Manometer an der A. carotis oder A. femoralis gemessen. Zur Entlastung des Carotis-Sinus wurden die beiden Aa. carotides comm. 20 sec lang abgeklemmt.

Das EKG wurde in der gebräuchlichen Extremitätenableitung (subkutane Nadelelektroden) mit einem EKG-Gerät der Firma Schwarzer aufgezeichnet.

Die Nickhautkontraktion wurde in der üblichen Weise registriert. Die präganglionäre Reizung des Halssympathicus erfolgte mit einer Frequenz von 2/sec und einer Reizdauer von 10 sec.

Die zu untersuchenden Substanzen wurden in die V. femoralis injiziert. Vor Versuchsbeginn wurde zur Hemmung der Blutgerinnung Thrombocid (Bene-Chemie) verabreicht.

Froschherzen (R. esculenta) wurden isoliert nach der Methode von BÜLBRING (1930) durchströmt. Die Methode gestattet die gleichzeitige Registrierung von Frequenz, Amplitude und Minutenvolumen. Die venöse Belastung wurde auf 40 mm, die arterielle auf 120 mm Wassersäule eingestellt. Die Durchströmung mit Ringerlösung, bzw. Brom-Ajmalin haltiger Lösung erfolgte aus Mariotte'schen Flaschen. Zusammensetzung der Ringerlösung: NaCl 6,5, KCl 0,2, $CaCl_2$ 0,12, $NaHCO_3$ 0,1, Glukose 1,0, Aqua dest. ad 1000,0.

Für das Rektuspräparat des Frosches (M. rectus abdominis) wurde dieselbe Ringerlösung verwendet.

Isolierte Organe vom Meerschweinchen wurden im Organbad mit 40 ml Inhalt bei 37 °C untersucht. Die mit Carbogen (95 % O_2 + 5 % CO_2) durchperlte Typrodelösung hatte die Zusammensetzung: NaCl 8,0, KCl 0,2, $CaCl_2$ 0,4, $NaHCO_3$ 1,0, NaH_2PO_4 0,05, Glukose 1,0, Aqua dest. ad 1000,0. Die Testsubstanzen wurden mit einer Tuberkulinspritze in das Badgefäß gegeben.

Die Präparation der Herzohren erfolgte nach der von DAWES (1946) angegebenen Methode. Neben spontan schlagenden wurden über Platinelektroden elektrisch gereizte Präparate verwendet. In letzterem Falle betrug die Versuchstemperatur 29 ^{o} C. Zur Aufzeichnung der Herztätigkeit diente ein einarmiger Federhebel (nach GREEFF et al. 1959).

Die Kontraktionen von Colon, Uterus und Samenblase (nach BRÜGGER 1945) des Meerschweinchens wurden isotonisch registriert. Einige Versuche wurden am Rattenuterus durchgeführt.

Das Froschgefäßpräparat nach LÄWEN (1904) und TRENDELENBURG (1910) wurde mit 20 cm, das isolierte Kaninchenohr nach KRAWKOW-PISSEMSKI (1903) mit 40 cm Wassersäule belastet. Zur Tonisierung des Gefäßsystems wurden der Perfusionsflüssigkeit (Ringer- bzw. Tyrodelösung wie oben) Adrenalin bzw. Noradrenalin (1 : 10 Mill.) zugesetzt (Handelspräparate "Suprarenin" und "Arterenol" der Farbwerke Hoechst). Die Testsubstanzen wurden unmittelbar vor die arterielle Zuflußkanüle eingespritzt. Die Tropfenzahl der ablaufenden Flüssigkeit wurde registriert.

2. Ergebnisse

A. Herz

1. Froschherz

Wirkung auf Frequenz, Amplitude und Minutenvolumen. Methode nach Bülbring

Brom-Ajmalin verursachte ab 10^{-6} g/ml eine rasch eintretende Frequenz- und Amplitudenabnahme. Gleichzeitig fiel das Minutenvolumen ab. Nach einer Einwirkdauer von 10 min war keine Hubleistung mehr vorhanden. Nach 15 min kontrahierten sich Sinus und Ventrikel nicht mehr synchron. Schließlich kam es zum Stillstand der Herztätigkeit. 60 min nach Ausspülen wurden die Ausgangswerte etwa zu 80 % wieder erreicht. Mit höheren Brom-Ajmalindosen (bis 3 x 10^{-6} g/ml) trat die Wirkung schneller ein.

Wirkung auf Refraktärzeit und Leitungsgeschwindigkeit im Ventrikelstreifen

Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Ajmalin und Brom-Ajmalin verlängern die Refraktärzeit stärker als sie die Leitungsgeschwindigkeit herabsetzen. Der nach BENTHE (1956) gebildete Quotient R/LG aus der prozentualen Veränderung der beiden Größen gibt eine Vergleichsmöglichkeit. Der von BENTHE angegebene Quotient für Ajmalin wurde bestätigt. Bei einer mittleren Einwirkungszeit von 15 min wird der Quotient nach Brom-Ajmalin etwas größer als nach Ajmalin.

Einw. Zeit (min)		A $5x10^{-6}$	Änd. in %	R/LG	BrA $5x10^{-6}$	Änd. in %	R/LG
0	R	0.52 ± 0.03			0.57 ± 0.02		
	LG	8.10 ± 0.44			7.96 ± 0.30		
3	R	0.55 ± 0.02	+ 5.76 %	0.85	0.59 ± 0.02	+ 4.04 %	1.58
	LG	7.55 ± 0.41	- 6.79 %		7.78 ± 0.27	- 2.26	
6	R	0.57 ± 0.02	+ 9.62 %	0.84	0.62 ± 0.02	+ 8.25 %	1.60
	LG	7.17 ± 0.41	- 11.47 %		7.55 ± 0.25	- 5.15 %	
9	R	0.60 ± 0.02	+ 15.40 %	1.01	0.65 ± 0.02	+ 13.68 %	1.72
	LG	6.86 ± 0.39	- 15.30 %		7.32 ± 0.28	- 8.03 %	
15	R	0.69 ± 0.03	+ 32.70 %	1.66	0.73 ± 0.01	+ 27.20 %	1.95
	LG	6.51 ± 0.39	- 19.63 %		6.85 ± 0.25	- 13.95 %	
30	R	1.05 ± 0.16	+100.20 %	3.58	0.93 ± 0.04	+ 63.50 %	2.40
	LG	5.79 ± 0.32	- 28.50 %		5.85 ± 0.32	- 26.50 %	

Tabelle 1 Änderung der absoluten Refraktärzeit R (sec) und Erregungsleitungsgeschwindigkeit LG (cm/sec) unter Einwirkung von Ajmalin A und Brom-Ajmalin BrA. Mittelwerte aus je 15 Versuchen mit Ajmalin und 13 Versuchen mit Brom-Ajmalin. Als Streuungsmaß ist der mittlere Fehler des Mittelwertes angegeben. R/LG ist der Quotient aus den prozentualen Änderungen der Ausgangswerte.

2. Warmblüterherz

Wirkung auf das Vorhofpräparat des Meerschweinchens: Am spontan schlagenden Präparat nahmen nach Brom-Ajmalin 5×10^{-6} g/ml Frequenz und Amplitude regelmäßig ab. Unter Rhythmusstörung trat Kontraktionsstillstand ein. Im Dosisbereich von 10^{-5} g/ml bis $2,5 \times 10^{-5}$ g/ml erlosch die Herztätigkeit nach etwa 20 min. Die Ausgangswerte wurden nach dem Spülen nicht wieder erreicht.

An elektrisch gereizten Vorhöfen konnte die negativ inotrope Wirkung durch Umschaltung auf eine im K^+-Gehalt auf ein Viertel des Normalwertes reduzierte Tyrodelösung aufgehoben werden. Wurde auch die Ca^{++}-Konzentration auf ein Viertel herabgesetzt, so blieb diese Wirkung aus; nach Zusatz von Ca^{++} bis zum Gehalt der normalen Tyrodelösung trat sofort die positiv inotrope Wirkung auf (Abbildung 1). Dieser Effekt war auch bei spontan schlagenden Präparaten zu erkennen, doch setzte bei diesen meist nach kurzer Dauer die Herztätigkeit aus.

Acetylcholin (Roche) 10^{-6} g/ml regte durch Brom-Ajmalin stillgestellte Vorhöfe wieder zu kurzen Schlagfolgen an. Am elektrisch gereizten Präparaten wurde die negativ inotrope Wirkung von Brom-Ajmalin durch Acetylcholin mitunter aufgehoben. Die positiv chronotrope und inotrope Wirkung von Adrenalin (1 : 1 Mill.) wurde durch Brom-Ajmalin 10^{-5} vollständig aufgehoben.

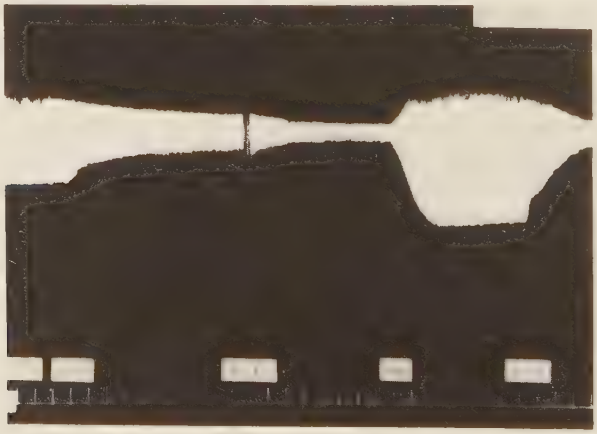

Abbildung 1 Wirkung von Brom-Ajmalin auf den isolierten Vorhof des Meerschweinchens. Elektrisch gereiztes Präparat. T I, normale, T II im K^+- und Ca^{++}-Gehalt auf 1/4 reduzierte Tyrodelösung. BrA, Brom-Ajmalin 10^{-5} g/ml. Ca,

Zusatz von $CaCl_2$ bis zum Gehalt von T I, wobei die negativ inotrope Wirkung von Brom-Ajmalin aufgehoben wird. K, gleichzeitige Erhöhung des KCl bis zum Gehalt von T I kehrt die Wirkung wieder um. t = min.

Wirkung auf die Flimmerschwelle des Meerschweinchenherzens:

Das Ergebnis der Versuche zeigt die Abbildung 2. Brom-Ajmalin 2,5 mg/kg i.v. setzte die durchschnittliche elektrische Flimmerschwelle von 12 mA innerhalb weniger Minuten auf über 40 mA herauf. Die Wirkung hielt etwa 10 min lang an, nahm langsam ab und war nach 30 min abgeklungen. Die Kurven der Abbildung 2 geben die Mindeststromstärke wieder, die jeweils zur Auslösung des Kammerflimmerns notwendig war.

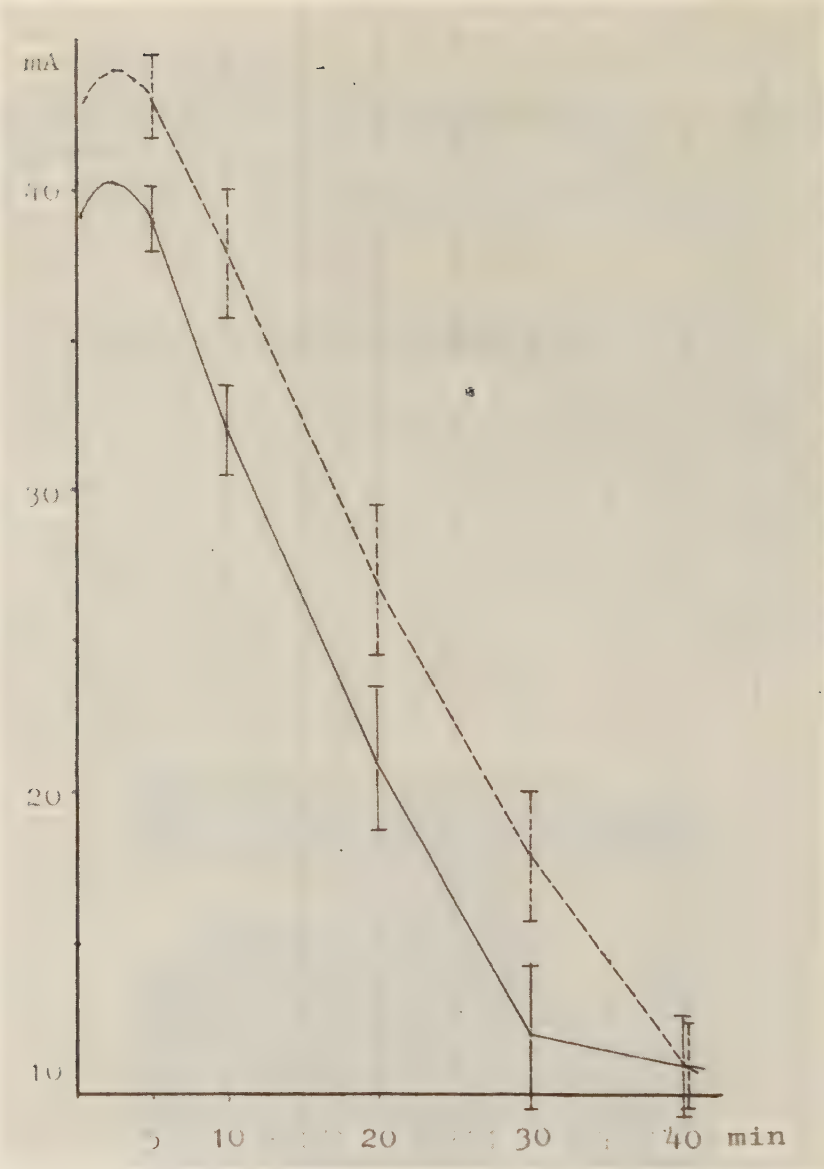

Abbildung 2 Verlauf der elektrischen Flimmerschwelle des Meerschweinchenherzens unter Brom-Ajmalin 2,5 mg/kg (———) und 4,5 mg/kg (-----). Mittelwerte aus 14 Versuchen. Als Streuungsmaß ist der mittlere Fehler des Mittelwertes angegeben. Abszisse: Zeit in min nach i. v. Applikation, Ordinate: Reizstärke in mA.

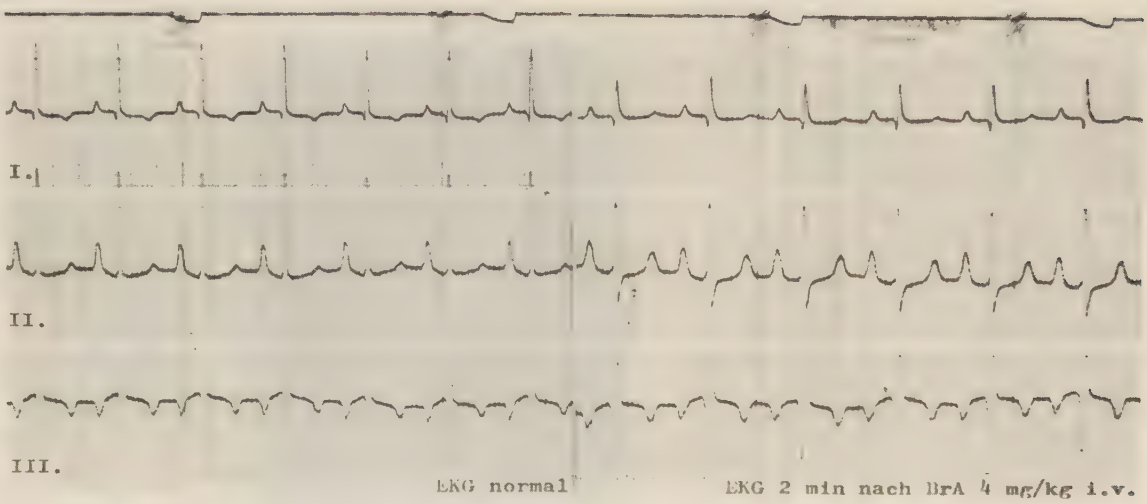

Abbildung 3: Wirkung von Brom-Ajmalin auf das EKG des Meerschweinchens.
Extremitätenableitung I, II, III, Brom-Ajmalin 4 mg/kg.
Zeitmarkierung am oberen Rand = 1 sec.

Wirkung auf das Elektrokardiogramm:

Das EKG der Katze war nach Brom-Ajmalin verlängert. Die Überleitung P-Q wurde weniger, die Erregungsausbreitung QRS in der Kammer stärker verzögert. Die Verlängerung der T-Zacke war auffallend.

Das EKG des Meerschweinchens wurde in gleicher Weise verändert. Die Abbildung 3 zeigt die Veränderung des EKG vom Meerschweinchen nach i. v. Applikation von Brom-Ajmalin

B. Quergestreifter Muskel

Am Rektuspräparat des Frosches hemmte Brom-Ajmalin ab $2,5 \times 10^{-5}$ g/ml die Acetylcholin-Kontraktion (5×10^{-7} g/ml) (Abbildung 4). Die Kalium-Kontraktur in isotonischer Kaliumlösung (0,765 %) wurde durch Brom-Ajmalin bis 10^{-4} g/ml nicht beeinflußt. Ab 5×10^{-4} g/ml Brom-Ajmalin traten am Muskel irreversible Kontrakturen auf.

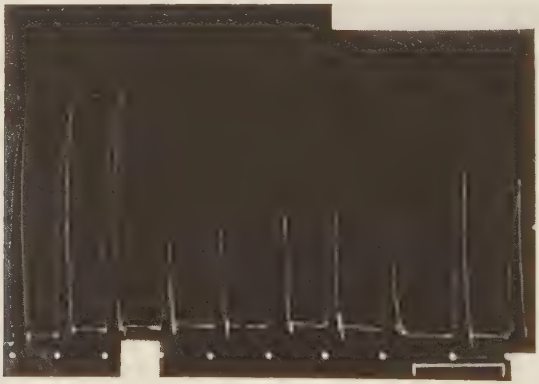

Abbildung 4: Wirkung von Brom-Ajmalin auf das Rektuspräparat des Frosches. Kontraktionen (.) nach Acetylcholin 5×10^{-7} g/ml. Bei B Vorgabe von Brom-Ajmalin $2,5 \times 10^{-5}$ g/ml. t = 10 min.

C. Glatte Muskulatur

1. Gefäße

Wirkung auf den Blutdruck

Brom-Ajmalin senkte bei der Katze ab 2 mg/kg den Blutdruck. Der Blutdruckabfall war gering und hielt nicht lange an. Kleinere Dosen (0,5 - 1 mg/kg mg/kg) steigerten den Blutdruck unwesentlich oder waren ohne Wirkung. Einzeldosen von 4 - 8 mg/kg Brom-Ajmalin bewirkten einen durchschnittlichen Abfall um 40 - 60 mm Hg.

Während einer halbstündigen Dauerinfusion von 0,33 mg/kg/min fiel der Blutdruck von 140 mm Hg auf 80 mm Hg ab.

Die pressorische Adrenalin- und Noradrenalinwirkung (10^{-5} g/Tier) wurde durch Brom-Ajmalin ab 4 mg/kg deutlich abgeschwächt. Durch die gleiche Menge Brom-Ajmalin wurde der pressorische Carotis-Sinus-Entlastungsreflex gehemmt.

Wirkung auf isolierte Gefäßpräparate.
Froschgefäßpräparat, isoliertes Kaninchenohr

An den tonisierten Präparaten rief Brom-Ajmalin in Einzeldosen (ED) ab $5x10^{-5}$ g regelmäßig eine Vasodilatation hervor. Das ursprüngliche Durchflußvolumen wurde nach kleinen Dosen wieder erreicht. Ab 10^{-4} g ED Brom-Ajmalin hielt die dilatatorische Wirkung etwa 30 min lang an, mit $4x10^{-4}$ g ED wurde die Ausflußmenge eines nicht tonisierten Präparates erreicht. Gleiche Dosen Ajmalin zeigten dieselbe Wirkung. Beim Froschgefäßpräparat war eine Zunahme des Durchflußvolumens bereits ab $5x10^{-6}$ g ED erkennbar.

Wurde das Froschgefäßpräparat mit Brom-Ajmalin haltiger Ringerlösung dauerdurchströmt (2, $5x10^{-5}$ g/ml), bewirkten selbst hohe Adrenalindosen bis 10^{-4} g, die am unbehandelten Präparat den Durchfluß sofort beendeten, eine nur unwesentliche Durchflußverminderung.

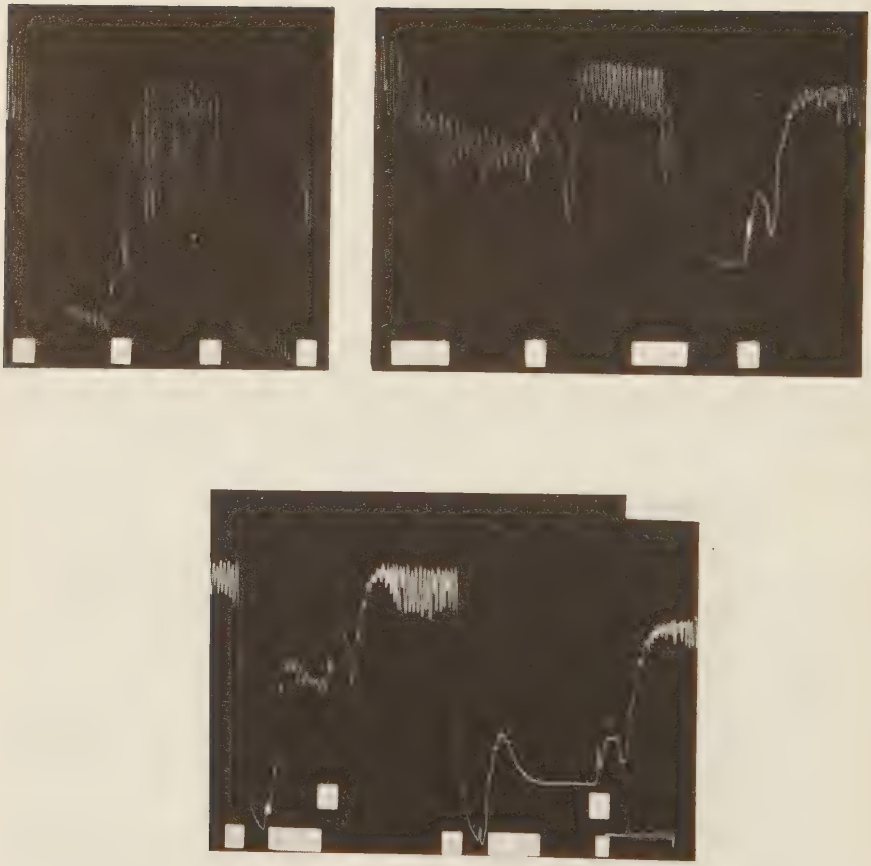

Abbildung 5: Wirkung von Brom-Ajmalin auf den Uterus der Ratte. A, Adrenalin ($5x10^{-7}$ g/ml); B25 und B50, Brom-Ajmalin $2,5x10^{-5}$ g/ml, bzw. $5x10^{-5}$ g/ml). S = Spülen, t = 10 min. Die Wirkungen von Adrenalin und Brom-Ajmalin addieren sich nicht. Bei Vorgabe von Adrenalin zeigt der Uterus nach Brom-Ajmalin ein tonisches und rhythmisches Verhalten, das sonst auf Brom-Ajmalin allein folgt. Die hemmende Adrenalinwirkung wird stark abgeschwächt.

2. Wirkung auf das Colon

Am spontan tätigen Meerschweinchen-Colon hemmte Brom-Ajmalin ab $5x10^{-6}$ g/ml unter Tonussenkung die rhythmische Eigenbewegung. Höhere Dosen (bis $2,5x10^{-5}$ g/ml) bewirkten Stillstand mit völliger Erschlaffung des Präparates.

Die erregende Wirkung von Acetylcholin ($2x10^{-6}$ g) und von Histamin ($2x10^{-6}$ g) wurde durch Brom-Ajmalin ab 10^{-5} g/ml gehemmt. Der Bariumchlorid-Spasmus ($5x10^{-5}$ g/ml) wurde mit $2,5x10^{-6}$ g/ml Brom-Ajmalin abgeschwächt, mit $2,5x10^{-5}$ g/ml vollständig aufgehoben.

3. Wirkung auf den Uterus

Die rhythmische Eigenbewegung des Organs wurde unter Tonussenkung ab 10^{-5} g/ml Brom-Ajmalin gehemmt. Nach $2,5x10^{-5}$ g/ml stellte sich in etwa 30 min Stillstand mit vollkommener Erschlaffung ein. Die Histaminkontraktion ($4x10^{-6}$ g) wurde mit 10^{-5} g/ml Brom-Ajmalin gehemmt. Die inhibitorische Adrenalinwirkung ($5x10^{-7}$ g/ml) wurde ab $2,5x10^{-5}$ g/ml deutlich abgeschwächt. Abbildung 5 (S. 16) gibt diesen Versuch wieder.

4. Wirkung auf die Samenblase

Die Adrenalin-Kontraktion ($1,25x10^{-6}$ g/ml) der Meerschweinchensamenblase wurde durch Brom-Ajmalin ab 10^{-5} g/ml leicht gehemmt. $2,5x10^{-5}$ g/ml Brom-Ajmalin verursachten eine etwa 50 %ige Abschwächung der Adrenalin-Kontraktion.

5. Wirkung auf die Nickhaut der Katze

Die Nickhautkontraktion auf i. v. Injektion von Adrenalin (10^{-5} g/Tier) wurde durch Brom-Ajmalin abgeschwächt (über 4 mg/kg). Die Hemmung ist schwach ausgeprägt.

Die Nickhautkontraktion nach präganglionärer elektrischer Reizung des Halssympathicus wurde nicht gehemmt.

3. Diskussion

Nach den vorliegenden Befunden ist Brom-Ajmalin wie Ajmalin in die Gruppe der antifibrillatorischen Substanzen einzureihen. Ihre Wirkung kann aus der Kenntnis des Flimmervorgangs abgeleitet werden.

Die klassischen Flimmertheorien der Londoner und Wiener Schule (LEWIS 1925, WENCKEBACH und WINTERBERG 1927 und ROTHBERGER 1931) haben in neuerer Zeit durch die Ergebnisse der Elektrophysiologie eine wesentliche Ergänzung und Erweiterung erfahren (SPANG 1957). Den Theorien der Dissoziation (ENGELMANN 1896) und der Tachysystolie (ROTHBERGER und WINTERBERG) steht die Theorie der Kreisbewegung ("circus movement") von LEWIS und Mitarbeiter gegenüber. Als gemeinsames Prinzip zur Unterdrückung schneller irregulärer Erregungsabläufe stellen sie die Verlängerung der Refraktärperiode heraus.

Die Erregung in der Herzmuskelzelle ist durch die Messung elektrischer Zellpotentiale weitgehend bekannt geworden (Monographie von WEIDMANN 1956a). Im Ruhestand ist, wie bekannt, die Herzmuskelzelle reich an K-Ionen und arm an Na-Ionen. Dieser Konzentrationsunterschied wird im Ruhestand durch einen aktiven Stoffwechselprozeß ("Na-Pumpe") aufrechterhalten und dürfte die Ursache der elektrischen Potentialdifferenz an der Zellmembran, des sog. Ruhepotentials sein. Hierbei ist die Innenseite der Zelle negativ, die Außenseite positiv geladen. Bei Erregung der Muskelzelle kommt es zu einem plötzlichen Zusammenbruch der Ruheladung (Depolarisation) und unter Einstrom von Na-Ionen findet eine kurze Ladungsumkehr statt. Die Wiederherstellung des Ruhepotentials (Repolarisation) erfolgt unter Austritt von K-Ionen. Während der Repolarisation ist die Zelle unerregbar (Refraktärperiode). In monophasischer Ableitung des Membran-Aktionspotentials gibt der "Aufstrich" die Depolarisation, der abfallende Schenkel die Repolarisation wieder. Den beiden Erregungsphasen entsprechen im diphasischen EKG die Strecken Q-S bzw. S-T.

Das Zustandekommen hochfrequenter Erregungsabläufe bis zum Grade des Flimmerns ist in den Vorhöfen an eine Erregung intrakardial verlaufender Vagusfasern gebunden. Durch Vagusreiz wird das Flimmern der Vorhöfe stark begünstigt (WINTERBERG 1907). Atropin verhindert das Überdauern des Flimmerns nach elektrischer Reizung (WINTERBERG 1908).

Dem Vagusreiz entspricht weitgehend die Wirkung von Acetylcholin (ACh). ACh verkürzt am Froschherzen die absolute Refraktärphase (LUEKEN und

SCHÜTZ 1938). Bei intrazellulärer Ableitung am Warmblütervorhof ist unter ACh die Zunahme der Repolarisationsgeschwindigkeit und damit die erhebliche Verkürzung des Aktionspotentials deutlich erkennbar (BURGEN und TERROUX 1953, WEST et al. 1954, WEBB und HOLLANDER 1956).

Diese Befunde gelten für die Herzvorhöfe der Säuger, beim Kaltblüter für das ganze Herz. Verkürzung der Refraktärphase durch Vagusreiz ist am Warmblüterherzen nur am Vorhof zu beobachten (DRURY 1923). Der Vagus ist auf die Kammer des im Alternans schlagenden Hundeherzens ohne Einfluß (ROTHBERGER und SCHERF 1930). Ebenso ist ACh an der Kammermuskulatur des Hundeherzens ohne Wirkung auf Membranruhe- und -aktionspotential (HOFFMAN und SUCKLING 1953), SCHMIDT 1958). Sichere Vaguswirkungen sind nur am Sinus, Vorhof und A.V.-Knoten, d.h. in den proximalen Abschnitten des Reizleitungssystems bekannt. Nach ROTHBERGER (1931) sind bei den Säugern die Vagusfunktionen phylogenetisch in Rückbildung begriffen. Der Vagus übt deshalb auf die Arbeitsmuskulatur des Warmblüterherzens wohl keine Wirkung mehr aus. Allerdings kann das Auftreten einer Kammerautomatie über den Vagus indirekt eingeleitet werden. Verlieren unter seinem Einfluß Sinus- und A.V.-Knoten die Führung, so können sonst untergeordnete Zentren der Kammer bei hinreichender Reizbildung die Führung der Herztätigkeit übernehmen.

Die Bedeutung der cholinergen Erregung für das Entstehen und die Selbstunterhaltung des Vorhofflimmerns geht daraus hervor, daß im Experiment Flimmern nach kurzer hochfrequenter elektrischer Reizung oder nach Akonitin nur in Verbindung mit einer ACh-Infusion auftritt (BURN et al. 1955, MOE und ABILDSKOV 1959). Niedriger extrazellulärer K^+-Gehalt erhöht diese Wirkung, womit die Häufigkeit des Flimmerns von Vorhof und auch Kammer zunimmt (ARMITAGE et al. 1956, LEVEQUE 1957, KÄRKI 1958, MILTON 1959).

Die Vagus- bzw. ACh-Wirkung besteht in einer selektiven Erhöhung der K^+-Permeabilität der Fasermembran. Vagusreizung und ACh vermehren am Warm- und Kaltblüterherzen den K^+-Austritt (HOWELL und DUKE 1908, SCHEINFINKEL 1924, LEHNARTZ 1936, HARRIS u. HUTTER 1956, RAYNER u. WEATHERHALL 1959 und HOLLAND u. BRIGGS 1959). Zellpotential- und Membranwiderstandsmessungen am Hundeherzen bestätigen für die ACh-Wirkung eine selektive Erhöhung der K^+-Permeabilität der Zellmembran (TRAUTWEIN u. DUDEL 1958). Für Vorhof- und Kammerflimmern ist ein starker K^+-Ausstrom wiederholt nachgewiesen worden (KEHAR u. HOOKER 1935, HOLLAND 1957a und HOLLAND et al. 1957). Außerdem besteht beim Flimmern zwischen K^+-Freisetzung und restitutiver K^+-Bindung ein Mißverhältnis.

Die im Experiment beobachtete Flimmerbeseitigung durch langsame und vorsichtige KCl-Infusion kann durch Erschwerung des K^+-Austritts aus der Zelle erklärt werden, wodurch die Wirkung von ACh aufgehoben wird (BURN und WALKER 1956, ARMITAGE et al. 1956). Eine anhaltende intrazelluläre K^+-Anreicherung wird damit nicht erreicht. Neben der Anwendung flimmerwidriger Substanzen kommen hier Maßnahmen in Frage, die zur Bildung nicht diffusibler Anionen im Zellinnern führen, die als Gegenionen K^+ binden. Dies geschieht durch Förderung der Glykogenese nach Infusion von Glukose mit kleinen Insulinmengen, da beim intrazellulären Glykogenaufbau Kalium benötigt und als Kaliumhexosephosphat fixiert wird (KÖHLER und WILMER 1960).

Als mögliche Ursache extrasystolischer Reizbildung sei auch die Wirkung aus Infarktbezirken ausgetretenen muskeleigenen Kaliums hervorgehoben. Das aus entzündeten oder degenerierten Muskelfasern ausgetretene K^+ wiesen SCHULZE und ZSCHAU (1935) nach der Methode von MACALLUM histochemisch nach. Der K^+-Gehalt im Serum des aus ischaemischer Herzmuskulatur abfließenden Blutes kann bis zu 50 % ansteigen (DENNIS und MOORE 1935). Dadurch werden im intakten Nachbargewebe typische K^+-Reaktionen ausgelöst: erhöhte Erregbarkeit, beschleunigte Erregungsleitung, heterotope Reizbildung (ROTHSCHUH 1951).

Diese Befunde ermöglichen es für die Wirksamkeit der antifibrillatorischen Substanzen eine Erklärung zu finden. Für sie kann eine Herabsetzung der erhöhten K^+-Permeabilität der Zellmembran angenommen werden, die sich in einer Verlängerung der Refraktärphase äußert.

Bereits 1893 hatte SANTESSON für die China-Alkaloide eine Verlängerung der Periode der Unerregbarkeit des Herzmuskels beschrieben. Deshalb wurde Chinidin 1918 von FREY in die Therapie des Flimmerns eingeführt.

Die Wirkung von Ajmalin, bzw. Brom-Ajmalin ist der des Chinidins sehr ähnlich. Ajmalin (KUSCHINSKY und REUTER 1961) beeinflußt den monophasischen Aktionsstrom der Herzmuskelfaser wie Chinidin (RICHTER 1942, JOHNSON 1956) und Chinin (LÜLLMANN 1959). Es hemmt ohne wesentlichen Einfluß auf das Membranpotential den Anstieg des Aktionspotentials und verlängert die Repolarisationsphase. Diese Eigenschaften sind kennzeichnend für alle antifibrillatorischen Substanzen. Für Brom-Ajmalin stehen solche Messungen noch aus. Nach den vorliegenden eigenen Versuchen kann Brom-Ajmalin hinsichtlich der Flimmerwidrigkeit jedoch wie Ajmalin

beurteilt werden. Nach VAUGHAN WILLIAMS (1958) verlängert Chinidin nicht die absolute, sondern die effektive Refraktärphase. An isolierten Purkinjefasern vermindert Chinidin außerdem die Spontanfrequenz und erhöht ihre Reizschwelle (WEIDMANN 1955).

Chinidin kann wie Lokalanaesthetika und Antihistaminika zu den "Stabilisatoren" des Ruhezustandes der Membran gerechnet werden (WEIDMANN 1955). Für Chinidin wird aus seinem Einfluß auf die Depolarisationsphase eine Interferenzwirkung mit dem Na^+-Transportsystem angenommen (WIEDMANN 1955, JOHNSON 1956, HOLLAND und KLEIN 1958). Der langsamere Anstieg des Aktionspotentials wird auf einen behinderten Na^+-Einstrom zurückgeführt. Nach KUSCHINSKY und REUTER (1961) hemmt auch Ajmalin den Anstieg des Aktionspotentials. Danach greifen Ajmalin, bzw. Brom-Ajmalin vermutlich ebenfalls in den Na^+-Transport ein. Nach WEIDMANN (1955) besitzt das Na^+-Transportsystem drei Zustandsformen: Ruheform, Aktivform und Inaktivform. Lokalanaesthetika z.B. verschieben das dynamische Gleichgewicht im Sinne einer Vermehrung der Inaktivform. Da Ajmalin wie die Lokalanaesthetika keine Änderung des Membranpotentials bewirkt, jedoch die Reizschwelle erhöht und die Anstiegssteilheit des Aktionspotentials herabsetzt, könnte es ebenfalls im Sinne einer solchen Verschiebung wirken.

Nach JOHNSON und ROBERTSON (1957, 1958a, b) kommt der Acetylcholin-Chinidin-Antagonismus über den Na^+-Transport-Mechanismus zustande. Ein direkter Einfluß von ACh auf die Na^+-Permeabilität und das Na^+-Transportsystem wird dagegen von TRAUTWEIN et al. (1960) bestritten. Nach KLEIN et al. (1960) senkt Chinidin anscheinend die passive Permeabilität der Zell-Membran für den Na^+-Ein- und K^+-Auswärtsstrom. Ferner unterdrückt Chinidin nach WEST und AMORY (1960) in erster Linie die Repolarisationsgeschwindigkeit, wobei die gesamte Refraktärperiode verlängert wird. Erst sekundär wird die Depolarisation beeinflußt.
Neben einer möglichen Herabsetzung der Na^+-Permeabilität kann wie für Chinidin (ARMITAGE 1957, HOLLAND 1957 b, HOLLAND und KLEIN 1958) auch für Ajmalin, bzw. Brom-Ajmalin eine Verminderung der K^+-Permeabilität der Zellmembran vermutet werden. Diese Wirkung des Chinidins ist dem oben beschriebenen Mechanismus der ACh-Wirkung an der Zellmembran entgegengerichtet. Auch Ajmalin (Brom-Ajmalin) dürfte wie Chinidin (BRISCOE und BURN 1954) eine "vagolytische" Wirkung besitzen.

Der Vorhofstillstand durch Br-Ajmalin wird beim Kaninchenherzen durch ACh aufgehoben. Am Meerschweinchenvorhof wirkt ACh nur vorübergehend.

Ähnliche Untersuchungen mit Chinidin stammen von FÖRSTER (1960), wobei ACh allerdings nur am Kaninchen- und Rattenvorhof antagonistisch wirksam war. Die geringe Ansprechbarkeit des Meerschweinchenvorhofs beruht wohl auf seiner hohen ACh-Empfindlichkeit. Anscheinend überdeckt die hemmende ACh-Wirkung auf den Schrittmacher seine Wirkung auf die Permeabilität.

Die nach Brom-Ajmalin auftretende negative Inotropie konnte durch Erniedrigung des extrazellulären K^+ aufgehoben werden. Denselben Effekt beschrieb ARMITAGE (1957) nach Versuchen mit Chinidin am Kaninchenherzen. ARMITAGE vermutete, daß der Diffusionsgradient für K^+ nach Herabsetzung der äußeren K^+ - Konzentration ansteige. Dies kompensiere die Wirkung des Chinidins, das die Zellmembran weniger permeabel für K^+ macht. Wie unsere Versuche zeigten, sind am Auftreten einer positiven Inotropie auch Ca^{++}-Ionen beteiligt. Wurde mit dem K^+ auch das Ca^{++} in der Ringerlösung erniedrigt, so blieb dieser Effekt aus. Die Wirkung der zugesetzten Ca^{++} war bei unveränderten K^+ geringer. Einer Verminderung des K^+ entspricht eine Erhöhung des Ca^{++}. Der Effekt beruht lediglich auf der Verschiebung des Kalium : Calcium-Verhältnisses zugunsten von Calcium.

Die EKG-Veränderungen unter Ajmalin und Brom-Ajmalin deuten mit P-Q Verlängerung und Q-T Verbreitung auf einen verzögerten Erregungsablauf im Herzen hin. Unsere Versuche am Herzstreifen des Frosches konnten dies bestätigen. Solche Veränderungen des EKG sind typisch für Hypokaliämie (KÜHNS 1955, HOLZMANN 1957, KÖHLER und HILMER 1960). Eine Veränderung des myokardialen K^+-Gradienten in Richtung Hypokaliämie äußert sich in einem sog. verbreiterten EKG: leichte P-Q Verlängerung, ausgesprochene Dehnung von Q-T. Ein Beispiel ist hierfür die mit hochgradigem K^+-Sturz im Blutserum einhergehende paroxysmale Lähmung (JUNG und JANTZ 1939). Die Veränderungen des EKG durch Ajmalin und Brom-Ajmalin lassen sich demnach mit einem erhöhten myokardialen Gradienten erklären. Die Vermutung, daß Ajmalin und Br-Ajmalin die K^+-Permeabilität der Herzmuskelzelle vermindern, wird durch diese Befunde somit wahrscheinlich gemacht.

Die Erregungsvorgänge glatter Muskeln gleichen prinzipiell denen quergestreifter Muskeln (GREVEN 1955). Zwischen den einzelnen glatten Muskeltypen gibt es nach BÜLBRING (1961) keine fundamentalen Unterschiede. Diese werden nur durch nervöse oder hormonale Einflüsse bestimmt.

Am quergestreiften Muskel (M. rectus abdominus des Frosches) hemmt Brom-Ajmalin die ACh-Kontraktur. Die Kontraktur nach ACh kommt am Skelettmuskel durch Erhöhung der K^+-Permeabilität zustande (KLAUS et al 1961). Analog zu den Befunden am Herzmuskel muß angenommen werden, daß Brom-Ajmalin durch Verminderung der K^+-Permeabilität antagonistisch wirkt.

Kontrakturverhütende Substanzen besitzen nach HARDT und FLECKENSTEIN (1949) "Membrandichtungs- und Stabilisierungseffekte" durch Senkung des K^+-Ruheaustausches. Zu diesen Substanzen gehören verschiedene ACh-Antagonisten, wie Cocain, Procain, Chinin, Chinidin, Papaverin, Narkotin u.a.. Auch Ajmalin und Brom-Ajmalin können in diese Reihe eingeordnet werden. Chinin und Narkotin senken bereits den K^+-Ruheaustausch und hemmen weitgehend den durch ACh erhöhten K^+-Efflux (KLAUS 1960). Der Hemmung der ACh-Kontraktur des Froschrektus durch solche Stoffe entspricht vergleichsweise der Grad ihrer lokalanaesthetischen Wirkung (de ELIO 1948).

Die K^+-Kontraktur des Froschrektus war durch Brom-Ajmalin nicht zu beeinflussen. Diese Kontraktur, die nach dem totalen Zusammenbruch des Membranpotentials eintritt, kann nur durch hohen anodischen Gleichstrom abgeschwächt oder aufgehoben werden (FLECKENSTEIN 1955a). Hierauf machte bereits PETTER (1959) in Bezug auf die Befunde von GÖING und KEMPE (1956) über Ajmalin aufmerksam. Die in hohen Dosen von Brom-Ajmalin beobachtete irreversible Schädigungskontraktur ist auch für andere Alkaloide beschrieben (RIESSER 1949).

Die eigenen Ergebnisse am isolierten Meerschweinchen-Colon - Tonussenkung und Verminderung der Spontanfrequenz - entsprechen den Befunden von RAYMOND-HAMET (1940) mit Ajmalin am Hundedarm in situ.

Die Tonussenkung und Frequenzabnahme des Darmes nach Brom-Ajmalin deuten auf eine Abnahme der Erregbarkeit der Darmmuskulatur auf ACh hin. Die Wirkung von ACh auf die cholinergischen Rezeptoren ist jedoch Voraussetzung für die Spontantätigkeit des Darmes (LEWIS 1960). Es ist dabei ungeklärt, ob für die Brom-Ajmalin-Wirkung eine Hemmung der ACh-Freisetzung, eine Verstärkung der ACh-Spaltung oder eine kompetitive Verdrängung von ACh ursächlich in Betracht kommt. Andererseits lösen ACh und auch Histamin am Darm multiple hochfrequente Erregungen aus. Die dabei auftretende Desynchronisation der ablaufenden Erregungswellen führt zu Erscheinungen, die nach GREVEN (1956) eine Analogie zum Herzflimmern nahelegen. Die hemmende Wirkung von Br-Ajmalin gegen ACh und

Histamin dürfte demnach tatsächlich über eine Erregbarkeitsminderung der Muskelzellen zustande kommen. Denn ACh und Histamin setzen K^+ aus dem Darm frei (PARROT et al. 1952, LEMBECK und STROBACH 1956) und steigern den K^+-Auswärtsstrom bei jedem Spannungsanstieg während spontan rhythmischer Tätigkeit (BORN und BÜLBRING 1956). K^+-Erhöhung bewirkt Tonuszunahme und Abfall des Ruhepotentials und damit Steigerung der Erregbarkeit. Es ist anzunehmen, daß die Wirkung von Ajmalin und Brom-Ajmalin auch am Darm über eine Hemmung des K^+-Ausstroms zustande kommt. Ähnlich wie Ajmalin und Brom-Ajmalin am Meerschweinchendarm hemmt auch Chinidin (de ELIO 1948) die ACh-Kontraktion am Kaninchendarm. Diese Wirkung kann in ähnlicher Weise erklärt werden, wie die Hemmung der Spontantätigkeit durch die beiden Alkaloide. Auch die $BaCl_2$- und Histamin-Kontraktur wird durch Brom-Ajmalin gehemmt. In dieser Richtung wirken Ajmalin und Brom-Ajmalin ähnlich myotrop-spasmolytisch wie Papaverin.

Am Uterus wirkt Brom-Ajmalin tonus- und frequenzmindernd. Die Histaminerregung wird abgeschwächt. Die Erregbarkeit des Uterus sowie sein tonisches Verhalten sind von der Höhe des Ruhepotentials abhängig. Dieses und damit die Motilität ändern sich schon bei geringer Verschiebung des K-Ionengleichgewichts. Bei Steigerung der extrazellulären K^+-Konzentration fällt das Ruhepotential ab, wobei eine geringe Senkung erregbarkeitssteigernd wirkt. Gleichzeitig steigt der Tonus unter Zunahme der Spontanfrequenz an. Mit steigendem Ruhepotential fallen Frequenz und Tonus ab (JUNG 1959, 1960). ACh ruft am Meerschweinchenuterus Aktionspotentiale hervor, wobei das Ruhepotential vorher oder gleichzeitig abfällt (SCHMIDT und HUBER 1960, MOSLER 1961). Chinin hemmt in höheren Konzentrationen am Rattenuterus die elektrischen Membranvorgänge und die Stärke der Kontraktion. Bei der Kombination von ACh mit Chinin konnte die Aktionspotentialfrequenz sehr stark vermindert werden (KUSCHINSKY et al. 1959, MOSLER 1961). Diese Befunde lassen für die tonus- und frequenzsenkende Wirkung des Brom-Ajmalins eine "Membranstabilisierung" durch Hemmung der K^+-Permeabilität vermuten.

Die Blutdrucksenkung durch Ajmalin und Brom-Ajmalin beruht hauptsächlich auf einer peripheren Gefäßerweiterung. Für eine periphere Wirkung sprechen die Durchflußerhöhung und die Hemmung der konstriktorischen Wirkung von Adrenalin und Nor-Adrenalin an isolierten Gefäßpräparaten. Die adrenolytische Wirkung des Ajmalins ist auch dem Brom-Ajmalin eigen. Beide Wirkstoffe gehören wie oben schon erwähnt, zu den

"sympatholytiques mineurs". Die Abschwächung der pressorischen Wirkung von Adrenalin und Nor-Adrenalin, die Verminderung des pressorischen Carotis-Sinus-Entlastungsreflexes und die Hemmung der Nickhautkontraktion an der Katze und der Samenblase des Meerschweinchens auf Adrenalin können damit zwanglos erklärt werden.

Br-Ajmalin vermag auch inhibitorische Adrenalinwirkungen zu beeinflussen. Am Uterus der Nager wirken Adrenalin und Brom-Ajmalin hemmend. Bei Kombination beider Wirkstoffe tritt eine Hemmung der inhibitorischen Adrenalinwirkung durch Brom-Ajmalin auf. Die hemmenden Wirkungen beider Substanzen addieren sich nicht. Eine Abschwächung der hemmenden Wirkung von Adrenalin auf den Uterus des Hundes hat CHISTONI (1922) für Chinin beschrieben.

Die kritische Wertung der Einzelbefunde läßt erkennen, daß Ajmalin und Brom-Ajmalin in qualitativer und quantitativer Hinsicht annähernd gleiche Wirkungen haben. Als Hauptwirkungen kommen antifibrillatorische, adrenolytische und spasmolytische Eigenschaften in Betracht.

4. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die pharmakologische Wirkung des Brom-Ajmalins - durch Bromanlagerung aus dem Rauwolfia-Alkaloid Ajmalin hergestellt - wurde am Gesamttier und an isolierten Organen untersucht.

a) Brom-Ajmalin senkt die Frequenz, vermindert die Amplitude und verringert das Minutenvolumen des Froschherzens. Am Ventrikelstreifen verlängert Brom-Ajmalin die Refraktärzeit und setzt die Leitungsgeschwindigkeit herab.

b) An isolierten Meerschweinchen-Vorhöfen wirkt Brom-Ajmalin negativ inotrop und negativ chronotrop. Die Flimmerschwelle des Meerschweinchenherzens wird durch Brom-Ajmalin angehoben. Im EKG der Katze verlängert Brom-Ajmalin die Überleitung (P-Q) und die Ausbreitung der Erregung in der Kammer (Q-T).

c) Die Acetylcholin-Kontraktion des Froschrektus wird durch Brom-Ajmalin gehemmt.

d) Brom-Ajmalin senkt im wesentlichen durch periphere Vasodilation den Blutdruck der Katze.

e) An isolierten Gefäßpräparaten erzeugt Brom-Ajmalin eine Gefäßerweiterung.

f) Die pressorische Adrenalinwirkung, sowie der pressorische Carotis-Sinus-Entlastungsreflex werden abgeschwächt, die Adrenalin-Kontraktion an der Nickhaut der Katze und an der Samenblase des Meerschweinchens werden durch Brom-Ajmalin gehemmt.

g) Die Spontantätigkeit von Colon und Uterus des Meerschweinchens wird durch Brom-Ajmalin unter Tonussenkung gehemmt. Die erregende Wirkung von Histamin, Acetylcholin und Bariumchlorid (nur am Colon) wird durch Brom-Ajmalin an beiden Organen abgeschwächt.

Brom-Ajmalin wirkt demnach im Tierversuch grundsätzlich wie Ajmalin. Seine chinidin-ähnliche antifibrillatorische Herzwirksamkeit entspricht der des Ajmalins. Brom-Ajmalin besitzt wie Ajmalin peripher-adrenolytische, direkt gefäßerweiternde und spasmolytische Eigenschaften.

V. LITERATURVERZEICHNIS

ABDON, N.O. a. N.E. BORGLIN: Effects of vagal stimulations on the acetylcholine precursor in rabbit hearts. Acta pharmacol. (Kbh). 1, 169 (1945).

ANET, F.A.L., D.CHAKRAVARTI, R.ROBINSON a.E.SCHLITTLER: Ajmaline, I. J.Chem.Soc. (London). 1954, S. 1242.

ARMITAGE, A.K.: The influence of potassium concentration on thr action of quinidine and some antimalarial substances on cardiac muscle. Brit. J. Pharmacol. 12, 74 (1957).

ARMITAGE, A.K., J.H.BURN a. H.J.GUNNING: Factors affecting ventricular fibrillation. J.Physiol. 133, 62P (1956).

ARORA, R.B.: Antiveratrinic action of Rauwolfia serp. alkaloids. Arch. int. pharmacodyn. 106, 28 (1956).

ARORA, R.B. a. R.MADAN: Antiarrhythmics. VI. Ajmaline and serpentine in experimental cardiac arrhythmias. J.Pharmacol. 117, 62 (1956).

BAMMER, H. u. K.E. ROTHSCHUH: Über eine Methode zur Messung der Leitungsgeschwindigkeit der Erregung im Froschherzstreifen zur Prüfung pharmakologischer Substanzen. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 214, 367 (1952).

BARLETT, M.F., E.SCHLITTLER, R.SKLAR, W.I.TAYLOR, R.L.S. AMAI a.E.WENKERT: Rauwolfia Alkaloids. XXXII. The absolute stereochemistry of ajamline and a new proof of its structure. J.Amer. Chem. Soc. 82, 3792 (1960).

BEERMAN, E. u. L.BILINKIS: Über die Ausscheidung von anorganischem und organisch gebundenem Brom durch den Urin nach Einfuhr organischer Brompräparate. Therap. Monh. 24, 75 u. 183 (1910).

BEIN, H.J.: The influence of potassium and calcium ions on the action of procain. Brit. J.Pharmacol. 3, 251 (1948).

BEIN, H.J. u. F. GROSS: Pharmakologische Untersuchungen über verschiedene Alkaloide ("Serpasil", Ajmalin, Serpentin und Serpentinin) aus Rauwolfia serp. Benth. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 19, 277 (1953).

BENTHE, H.F.: Der Kaliumeinfluß auf Erregbarkeit, Erregungsleitung und absolute Refraktärzeit des Froschherzmuskels. Z.Biol. 108, 241 (1956a).

BENTHE, H.F.: Beitrag zur Beurteilung der antifibrillären Eigenschaft des Chinidins und ähnlich wirksamer Substanzen. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 229, 82 (1956b).

BERNE, E.: Studies on radioactive bromine. Chalmers tekniska högskolas handlingar, 124, (1952).

BHARGAVA, K.P. a. H.L. BORISON: Comparative effects of various Rauwolfia alkaloids on centrally evoked vasopressor responses. J. Pharmacol. 119, 395 (1957).

de BOER, S.: L'action du rauwolfin sur le coeur. Bull. Acad. Med. Roumanie 1, f.II., 797 (1936).

de BOER, S.: Die Wirkung von Rauwolfin auf das Herz und auf das Flimmern einer Herzabteilung. Cardiologia 1, 1 (1937).

BORN, G.V.R. a. E. BÜLBRING: The movement of potassium between smooth muscle and the surrounding fluid. J.Physiol. 131, 690 (1956).

Bovet, D. et F. BOVET-NITTI:	Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux végétatif. Karger Verlag, Basel, 1948.
BRISCOE, S. a. J.H. BURN:	Quinidine and anticholinesterases on rabbit auricles. Brit. J. Pharmacol. 9, 42 (1954).
BRÜGGER, J.:	Die isolierte Samenblase des Meerschweinchens als biologisches Testobjekt zur quantitativen Differenzierung der sympathikolytischen Wirkung der genuinen Mutterkornalkaloide und ihrer Dihydroderivate. Helv. Physiol. Acta 3, 117 (1945).
BÜLBRING, E.:	Die Wirkung einiger neuerer Herzmittel am durchströmten Froschherz. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 152, 257 (1930)
BÜLBRING, E.:	Die Physiologie des glatten Muskels. Pflügers Arch. 273, 1 (1961).
BÜRGI, E.:	Brom. Hdb. exper. Pharmakol. Bd. III. S.301. Springer Verlag, Berlin 1927.
BURGEN, A.S.V. a. K.G. TERROUX:	On the negative inotropic effect in the cat's auricle. J. Physiol. 120, 449 (1953).
BURN, J.H., E.M. VAUGHAN WILLIAMS a. J.M. WALKER:	The effects of acetylcholine in the heart-lung preparation including the production of auricular fibrillation. J. Physiol. 128, 277 (1955).
BURN, J.H. a. J.M. WALKER:	The effect of KCl on auricular fibrillation produced by electrical stimulation in the presence of acetylcholine. J. Physiol. 131, 8P (1956).
BUSSE, W., J. WOLF u. L. LENDLE:	Zur Frage des nervösen oder muskulären Angriffspunktes von darmwirksamen Pharmaka. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 218, 177 (1953).

CHATTERJEE, A., S. BOSE, S. R. DASGUPTA, G. K. ROY a. G. WERNER: The chemistry and pharmacology of ajmaline, rauwolfinine and serpentine. Bull. Nat. Inst. Sc. (India) 4, 31 (1955).

CHATTERJEE, M. L. a. H. F. HÄUSLER: Anti-acetylcholine and antihistamine actions of the total alkaloids of Rauwolfia serp. Benth. Nature 176, 701 (1955).

CHATTERJEE, M. L. u. H. F. HÄUSLER: Über periphere "Anti"-Wirkungen von Rauwolfia serp. Benth. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 228, 171 (1956).

CHOPRA, R. N. a. M. CHAKRAVARTI: A preliminary note on the pharmacological action of the alkaloids of Rauwolfia serp. Ind. J. Med. Res. 29, 763 (1941).

CHOPRA, R. N., B. C. BOSE, J. C. GUPTA a. I. C. CHOPRA: Alkaloids of Rauwolfia serp.: comparative study of their pharmacological action and their role in experimental hypertension. Ind. J. Med. Res. 30, 319 (1942).

CICARDO, V. H. et J. L. MOGLIA: Libération du potassium musculaire par l'acetylcholine. C. R. Soc. Biol. 134, 482 (1940).

CRONHEIM, G., C. STIPP a. W. BROWN: Hypotensive agents from Rauwolfia serp.: reserpine and other alkaloids. J. Pharmacol. 110, 13 (1954).

DASGUPTA, S. R. a. G. WERNER: Inhibition of vasomotor reflexes by ajmaline. Ind. J. Med. Res. 42, 393 (1954).

DAWES, G. S.: Synthetic substitutes for quinidine. Brit. J. Pharmacol. 1, 90 (1946).

DENNIS, J. a. R. M. MOORE: Potassium changes in the functioning heart under consitions of ischaemia and of congestions. Amer. J. Physiol. 123, 443 (1938).

DITTRICH, H.: Über die Behandlung von Herzrhythmusstörungen mit Ajmalin. Wien. med. Wschr. 1961, S. 336

van DONGEN, K.: The action of some drugs on fibrillation of the heart. Arch. int. pharmacodyn. 53, 80 (1936).

DRURY, A.N.: The influence of vagal stimulation upon the force of contraction and the refractory period of ventricular muscle in the dog's heart. Heart 10, 405 (1923).

de ELIO, F.J.: Acetylcholine antagonists: a comparison of their action in different tissues. Brit. J. Pharmacol. 3, 108 (1948).

ENGELHART, E.: Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. XIII. Die Vagusstoffverteilung auf Vorhof und Kammer bei Frosch und Säuger. Pflügers Arch. 225, 721 (1930).

ENGELMANN, T.W.: Über den Einfluß der Systole auf die motorische Leitung in der Herzkammer, mit Bemerkungen zur Theorie allorhythmischer Herzstörungen. Pflügers Arch. 62, 543 (1896).

ENGSTFELD, G., H. ANTONI u. A. FLECKENSTEIN: Die Restitution der Erregungsfortleitung und Kontraktionskraft des K^+-gelähmten Frosch- und Säugetiermyokards durch Adrenalin. Analyse eines bisher nicht beobachteten Adrenalin-Effektes. Pflügers Arch. 273, 145 (1961).

FLECKENSTEIN, A.: Der Kalium-Natrium-Austausch als Energieprinzip in Muskel und Nerv. Springer Verlag, Berlin 1955 a.

FLECKENSTEIN, A.: Physikalisch-chemische Charakteristika depolarisierender und depolarisations-hemmender Alkaloide. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 225, 156 (1955b).

FLECKENSTEIN, A., H. GÜNTHER u. H. J. WINKLER: Adsorption und Haftfestigkeit pharmakologisch aktiver Alkaloid-Kationen an der Kollodium-Membran. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 214, 38 (1951).

FÖRSTER, W.: Über die Wirkung von Acetylcholin auf die Herzvorhöfe von Ratten, Kaninchen, Katzen und Meerschweinchen nach Spartein- und Chinidinvorbehandlung. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 236, 255 (1959).

FREY, W.: Über Vorhofflimmern beim Menschen und seine Beseitigung durch Chinidin. Berl. klin. Wschr. 1918, S. 415.

FROMHERZ, K.: Das Verhalten körperfremder Substanzen im intermediären Stoffwechsel. Hdb. norm. path. Physiol. Bd. V. S. 996. Springer Verlag, Berlin 1928

GICKLHORN, R.: Ein Beitrag zur Geschichte der Rauwolfia. Medizinische Welt 1960, S. 1788.

GÖING, H. u. H. D. KEMPE: Beeinflussung experimentell erzeugter Arrhythmien durch herzwirksame pflanzliche Stoffe (Rauwolfia serp., Khelline, Campher, R. valerianae). Arch. int. pharmacodyn. 107, 255 (1956).

GREEFF, K., B. G. BENFEY u. A. BOKELMANN: Anaphylaktische Reaktionen am isolierten Herzvorhofpräparat des Meerschweinchens und ihre Beeinflussung durch Antihistaminika, BOL, Dihydroergotamin und Reserpin. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 236, 421 (1959).

GREVEN, K.: Die Aktionsströme der glatten Muskulatur der Hohlorgane und ihre Beziehung zur Erregungsbildung und Erregungsleitung. Klin. Wschr. 1955, S. 241.

GREVEN, K.: Erregungsbildung und Erregungsleitung am Meerschweinchendünndarm nebst ihrer Beeinflussung durch vegetative Mimetica. Z. Biol. 108, 65 (1956).

HAMM, J., H. J. DEIWICK, H. E. RENSCHLER u. W. J. ZACK: Behandlung von Herzrhythmusstörungen mit Ajmalin. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 26, 273 (1960).

HARDT, A. u. A. FLECKENSTEIN: Über die Kaliumabgabe des Froschmuskels bei Einwirkung kontrakturerzeugender Stoffe und die Hemmung der Kaliumabgabe durch kontrakturverhütende Lokalanaesthetika. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 207, 39 (1949).

HARRIS, E. J. a. F. HUTTER: The action of acetylcholine on the movements of potassium ions in the sinus venosus of the heart. J. Physiol. 133, 58P (1956).

HARTOG, J.: Die Wirkung von Rauwolfin auf das Herz. Arch. int. pharmacodyn. 51, 10 (1935).

HEGGLIN, R. u. M. HOLZMANN: Die klinische Bedeutung der verlängerten QT-Distanz (Systolendauer) im EKG. Z. klin. Med. 132, 1 (1937).

HOFF, F.: Behandlung innerer Krankheiten. Thieme Verlag, Stuttgart 1960.

HOFFMAN, B. F. a. E. E. SUCKLING: Cardiac cellular potentials: effect of vagal stimulation and acetylcholine. Amer. J. Physiol. 173, 312 (1953).

HOHNLOSER, E.: Beitrag zur Ajmalintherapie der Rhythmusstörungen des Herzens. Med. Klinik 1960, S. 550.

HOLLAND, W. C.: Potassium exchange in atrial fibrillation. Amer. J. Physiol. 190, 63 (1957a).

HOLLAND, W. C.: A possible mechanism of action of quinidine. Amer. J. Physiol. 190, 492 (1957b).

HOLLAND, W. C., J. H. BURN a. H. J. SCHUMANN: Production of auricular fibrillation by electrical stimulation of isolated rabbit auricles in the presence of acetylcholine. J. Pharmacol. 119 153 (1957).

HOLLAND, W.C. a. A.H. BRIGGS: Fibrillation and potassium influx. Science 129, 212 (1959).

HOLLAND, W.C. a. R.L. KLEIN: Effects of temperature, Na and K concentration and quinidine on transmembrane flux of ^{42}K and incidence of atrial fibrillation. Circul. Res. 6, 516 (1958).

HOLMAN, M.E.: The effect of changes in potassium chloride concentration on the membrane potential, electrical activity and tension of intestinal smooth muscle. J. Physiol. 137, 77P (1957).

HOLZMANN, M.: EKG und Elektrolyte. Cardiologia 31, 209 (1957).

HOWARTH, F.: Studies with a radioactiv spinal anaesthetic. Brit. J. Pharmacol. 4, 333 (1949).

HOWELL, W.H. a. W.W. DUKE: The effect of vagus inhibition on the output of potassium from the heart. Amer. J. Physiol. 21, 51 (1908).

INNES, I.R., O. KRAYER a. D.R. WAUD: The action of Rauwolfia alkaloids on the heart rate and on the functional period of atrioventricular transmission in the heart-lung preparation of the dog. J. Pharmacol. 124, 324 (1958).

van ITALLIE, L. a. A.J. STEENHAUER: Rauwolfia serp. Benth. Arch. pharmaz. 270, 313 (1932).

JOHNSON, E.A.: The effect of antifibrillatory drugs on the cat's heart in vivo. Brit. J. Pharmacol. 9, 341 (1954).

JOHNSON, E.A.: The effects of quinidine, procaine amide and pyrilamine on the membrane resting and action potential of guinea-pig ventricular muscle fibres. J. Pharmacol. 117, 237 (1956).

JOHNSON, E.A. a. P.A. ROBERTSON: Effect of acetylcholine and quinidine on atrial cellular potentials. Nature 180, 1483 (1957).

JOHNSON, E.A. a. P.A. ROBERTSON: Effect of acetylcholine on the membrane resistance and threshold of atrial muscle fibres. Nature 181, 910 (1958a).

JOHNSON, E.A. a. P.A. ROBERTSON: The stimulary action of acetylcholine on isolated rabbit atria. Brit. J. Pharmacol. 13, 304 (1958b).

de JONGH, D.K. a. E.G. van PROOSDIJ-HARTZEMA: Investigations into experimental hypertension. IV. The acute effects of Rauwolfia alkaloids on the blood pressure of rats with experimental renal hypertension. Acta physiol. pharmacol. neerl. 4, 175 (1955).

JUNG, H.: Der Einfluß veränderter extracellulärer Kalium-Konzentration auf das Ruhepotential und die Motilität des Uterus. Arch. Gynäk. 192, 96 (1959).

JUNG, H.: Das phasische und tonische Doppelprinzip der Uteruskontraktion. Klin. Wschr. 1960, S. 868.

JUNG, R. u. H. JANTZ: Über die Veränderungen des Elektrokardiogramms bei der paroxysmalen Lähmung und ihre Beziehungen zum Kaliumspiegel im Blutserum. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 12, 217 (1939).

KÄRKI, N.T.: The effect of changes in ion concentration on ventricular fibrillation induced electrically. J. Physiol. 141, 366 (1958).

KEHAR, N.B. a. B.R. HOOKER: Evidences of an altered tissue state in ventricular fibrillation. Amer. J. Physiol. 112, 301 (1935).

KLAUS, W.: Die Beeinflussung des Kaliumefflux am denervierten Rattenzwerchfell durch verschiedene Pharmaka. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 240, 12 (1960).

KLAUS, W., G. KUSCHINSKY, H. LÜLLMANN u. E. MUSCHOLL: Über den Einfluß von Acetylcholin auf die Kaliumpermeabilität der denervierten Muskelmembran im polarisierten und depolarisierten Zustand. Med. exper. 1, 8 (1959).

KLAUS, W., H. LÜLLMANN u. E. MUSCHOLL: Die Wirkung von Acetylcholin auf den K- und Na-Flux und ihre pharmakologische Beeinflussung am denervierten Rattenzwerchfell. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 241, 281 (1961).

KLEIN, R. L., W. C. HOLLAND a. B. TINSLEY: Qunidine and unidirectional cation fluxes in atria. Circul. Res. 8, 246 (1961).

KLEINSORGE, H.: Klinische Untersuchungen über die Wirkungsweise des Rauwolfia-Alkaloids Ajmalin bei Herzrhythmusstörungen, insbesondere der Extrasystolie. Med. Klinik 1959a, S. 409.

KLEINSORGE, H.: Zur Wirkungsweise des Rauwolfia-Alkaloids Ajmalin bei Herzrhythmusstörungen. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 65, 586 (1959b).

KLEINSORGE, H. u. S. STRAUBING: Vergleichende Untersuchungen der inotropen Herzwirkung von Ajmalin und Procainamid. Klin. Wschr. 1960, S. 290.

KLEINSORGE, H. u. E. VÖLKNER: Behandlung von Herzrhythmusstörungen mit dem Rauwolfia-Alkaloid Ajmalin. Münchn. Med. Wschr. 1960, S. 2353.

KÖHLER, A. u. W. HILMER: Theoretische und praktische Erwägungen zum Elektrolyt-EKG. Münchn. Med. Wschr. 1960, S. 2137.

KOVACH, A.G.B., FÖLDI, M., H. KLEINSORGE, M. PAPP u. E. KOLTAY: Die Wirkung einzelner kristallisierter Reinalkaloide der Rauwolfia serp. sowie des Rauwopurs auf die cerebrale Hämodynamik und den Blutdruck im Tierversuch. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 235, 301 (1959).

KÜHNS, K.: Über den Einfluß des Kalium-Ions auf EKG und Herzsystolendauer. Z. Kreislaufforsch. 44, 4 (1955).

KUSCHINSKY, G. u. H. LÜLLMANN: Über die Beziehungen der Barium-Ionen zum Acetylcholin. Klin. Wschr. 1950, S. 137.

KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN u. K. H. MOSLER: Über den Einfluß von Chinin, Papaverin und Temperaturherabsetzung auf die mechanische und elektrische Aktivität des isolierten Uterus der Ratte. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 237, 495 (1959).

KUSCHINSKY, G. u. H. REUTER: Über den Wirkungsmechanismus von Ajmalin. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 242, 17 (1961).

LÄWEN, A.: Quantitative Untersuchungen über die Gefäßwirkung von Suprarenin. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 51, 415 (1904).

LEHNARTZ, E.: Potassium ions and vagus inhibition. J. Physiol. 86, 37P (1936).

LEMBECK, F. u. R. STROBACH: Kaliumabgabe aus glatter Muskulatur. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 228, 130 (1956).

LEVEQUE, P.E.: Auricular fibrillation by acetylcholine injection during hypopotassemia. J. Pharmacol. 120, 38 (1957).

LEWIS, G.P.: The inhibition by morphin of the action of smooth muscle stimulants on the guinea-pig intestine. Brit. J. Pharmacol. 15, 425 (1960).

LEWIS, T.: Mechanism and graphic registration of the heart beat. ed. 3., Shaw & Sons, Ltd., London 1925.

LEWIS, T., A. N. DRURY a. C. C. ILIESCU: Further observations upons the state of rapid re-excitation of the auricles. Heart 8, 311 (1921).

LUEKEN, B. u. E. SCHÜTZ: Die relative Refraktärphase des Herzens; Reversibilität und Antagonismus. Z. Biol. 99, 186 (1938).

LÜLLMANN, H.: Das Verhalten der cellulären Potentiale der Herzmuskulatur bei verschiedenen experimentellen "Insuffizienzformen". Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 237, 447 (1959).

MILTON, A. S.: The relation between temperature and changes in ion concentration on ventricular fibrillation induced electrically. Brit. J. Pharmacol. 14, 183 (1959).

MOE, G. K. a. J. A. ABILDSKOV: Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. Amer. Heart J. 58, 59 (1959).

MOSLER, K. H.: Über den Einfluß von Chinin auf die Dosis-wirkungskurve von Acetylcholin am isolierten Uterus der Ratte. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 242, 12 (1961).

MÜLLER, J. M., E. SCHLITTLER u. H. J. BEIN: Reserpin, der sedative Wirkstoff aus Rauwolfia serp. B. Experientia 8, 338 (1952).

MUKHERJEE, D., R. ROBINSON a. E. SCHLITTLER: Chemistry of Ajmaline, Rauwolfine of van Itallie and Steenhauer. Experientia 5, 215 (1949).

NENCKI, M. u. E. O. SCHOUMOV-SIMANOVSKY: Studien über das Chlor und die Halogene im Tierkörper. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 34, 313 (1894).

NIERSTRASZ, V. E.: Rauwolfin als hartgif. Acad. Proefschr., Utrecht 1907.

PARROT, J. L., J. THOUVENOT et S. LONGUEVALLE: Libération de potassium par l'histamine, étude sur le jejuno-iléon isolé du cobaye. C. R. Soc. Biol. 146, 359 (1952).

PERSOFF, A. D.: Movements of potassium in rabbit auricles. Nature 182, 605 (1958).

PETTER, A.: Zur Pharmakologie des Ajmalins. Vet. Med. Diss., München 1959.

PISSEMSKI, S. A.: Über den Einfluß der Temperatur auf die peripheren Gefäße. (Isoliertes Kaninchenohr). Pflügers Arch. 156, 426 (1914).

RAYMOND-HAMET: Effets intestinaux de l'Ajmaline pure. C. R. Soc. Biol. 134, 369 (1940).

RAYMOND-HAMET: Sur quelques propriétés physiologiques de l'ajmaline pure de Siddiqui. C. R. Acad. Sc. 245, 2113 (1957).

RAYNER, B. a. M. WEATHERHALL: Acetylcholine and potassium movements in rabbit auricles. J. Physiol. 146, 392 (1959).

RICHTER, T.: Über die Herzwirkung des Chinidins. Z. exper. Med. 110, 216 (1942).

RIESSER, O.: Muskelpharmakologie. Huber Verlag, Bern 1949.

ROBINSON, R.: Die Chemie des Ajmalins. Angew. Chemie 69, 40 (1957).

RÖSSNER, W. u. K. ZIPF: Über die Wirkung von Herzglykosiden auf die Melanophoren der Froschhaut. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 240, 336 (1961).

ROTHBERGER, C. J.: Normale und pathologische Physiologie der Rhythmik und Koordination des Herzens. Erg. Physiol. 32, 472 (1931).

ROTHBERGER, C. J. u. D. SCHERF: Wirkt der Vagus auf die Kontraktionsstärke der Kammern des Säugetierherzens? Z. exper. Med. 71, 274 (1930).

ROTHBERGER, C. J. u. H. WINTERBERG: Über Vorhofflimmern und Vorhofflattern. Pflügers Arch. 160, 42 (1914).

ROTHSCHUH, K. E.: Über den funktionellen Aufbau des Herzens aus elektrophysiologischen Elementen und über den Mechanismus der Erregungsleitung im Herzen. Pflügers Arch. 253, 238 (1951).

ROTHSCHUH, K. E.: Elektrophysiologie des Herzens. Steinkopff Verlag, Darmstadt 1952.

ROTHSCHUH, K. E.: Das herzmuskeleigene Acetylcholin. I. u. II. Mittgl. Pflügers Arch. 258, 406 u. 481 (1954), III. Mittlg. ibid. 260, 374 (1955).

SANTESSON, C. G.: Über die Wirkung einiger China-Alkaloide auf das isolierte Froschherz und auf den Blutdruck des Kaninchens. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 32, 321 (1893).

SCHADEWALDT, H.: Zur Geschichte der Rauwolfia. Abh. Ges. Gesch. Pharmaz. 13, 139 (1958).

SCHEINFINKEL, N.: Studien über antagonistische Nerven. Nachweis der Mobilisierung von Kalium im Herzen durch Reizung des Nervus vagus. Z. Biol. 82, 285 (1924).

SCHELER, F., R. SCHRÖDER u. O. BRAHMS: Erfahrungen mit Ajmalin bei der Behandlung von Rhythmusstörungen des Herzens. Dtsch. med. Wschr. 1960, S. 1536.

SCHMIDT, R. F.: Über die Acetylcholinempfindlichkeit verschiedener Herzabschnitte. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 233, 531 (1958).

SCHMIDT, R. F. u. U. HUBER: Der Einfluß von Acetylcholin und Orasthin auf das Ruhe- und Aktionspotential des Uterus. Pflügers Arch. 270, 308 (1960).

SCHMITT, H. et H. SCHMITT: Interactions de la 5-hydroxytryptamine et de quelques alcaloides de Rauwolfia serp. J. Physiol. (Paris). 51, 879 (1959).

SCHMITT, H. et H. SCHMITT: Sur la pharmacologie de l'ajmaline. Arch. int. pharmacodyn. 127, 163 (1960).

SCHNEIDER, W.: Die Erforschung der Rauwolfia-Alkaloide von ihren Anfängen bis zur Gegenwart. Arzneim.-Forsch. 5, 666 (1955).

SCHULZE, W. u. H. ZSCHAU: Über die topographische Verteilung des Kalium und Calcium im gesunden und krankhaft veränderten Gewebe. Frankf. Z. Path. 48, 51 (1935).

SIDDIQUI, S. a. R. H. SIDDIQUI: Chemical examination of the roots of Rauwolfia serp. Benth. J. Ind. Chem. Soc. 8, 667 (1931).

SIDDIQUI, S. a. R. H. SIDDIQUI: The alkaloids of Rauwolfia serp. Benth. J. Ind. Chem. Soc. 9, 539 (1932).

SIDDIQUI, S.: A note on the alkaloids of Rauwolfia serp. Benth. J. Ind. Chem. Soc. 16 421 (1939).

SPANG, K.: Rhythmusstörungen des Herzens. Thieme Verlag, Stuttgart 1957.

SPIEGEL, E.: Comparative study of the anticonvulsant effects of various bromides. Arch. int. pharmacodyn. 63, 464 (1939).

THUILLIER, J. et P. MOUILLE: Action d'un extrait total de Rauwolfia serp. sur l'intestine isolé de cobaye. C. R. Soc. Biol. 148, 825 (1954).

TRAUTWEIN, W. u. J. DUDEL: Zum Mechanismus der Membranwirkung des Acetylcholins an der Herzmuskelfaser. Pflügers Arch. 266, 324 (1958).

TRAUTWEIN, W., W. J. WHALEN u. E. GROSSE-SCHULTE: Elektrophysiologischer Nachweis spontaner Freisetzung von ACh im Vorhof des Herzens. Pflügers Arch. 270, 560 (1960).

TREADWELL, W. D.: Kurzes Lehrbuch der Analytischen Chemie. (21. Aufl.). Deuticke Verlag, Wien 1948.

TRENDELENBURG, P.: Bestimmung des Adrenalingehaltes in normalem Blut sowie beim Abklingen der Wirkung einer einmaligen i. v. Adrenalininjektion mittels physiologischer Meßmethode. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 63, 161 (1910).

VAKIL, R. J.: A clinical trial of Rauwolfia serpentina in essential hypertension. Brit. Heart J. 11, 350 (1949).

VAUGHAN WILLIAMS, E. M.: The mode of action of quinidine on isolated rabbit atria interpreted from intracellular potential records. Brit. J. Pharmacol. 13, 276 (1958).

VÖLKNER, E.: Kasuistischer Beitrag zur Behandlung der paroxysmalen Tachykardie mit Ajmalin. Med. Klinik 1960, S. 266.

VÖLKNER, E., J. GESSNER, H. J. KÖLLING u. R. SEMISCH: Anwendung des Rauwolfia-Alkaloids Ajmalin zur Prophylaxe der Herzrhythmusstörungen bei Herzkatheteruntersuchungen. Z. Kreislaufforsch. 49, 961 (1960).

WATSCHINGER, B. u. J. WUTTE: Klinischer Beitrag zur Bewertung neuer Rauwolfia-Alkaloide. Wien. Z. inn. Med. 3, 113 (1959).

WEBB, J. L. a. P. B. HOLLANDER: The action of acetylcholine and epinephrine on the cellular membrane potentials and contractility of rat atrium. Circul. Res. 4, 332 (1956).

WEIDMANN, S.: Effects of calcium ions and local anaesthetics on electrical properties of Purkinje fibres. J. Physiol. 129, 568 (1955).

WEIDMANN, S.: Elektrophysiologie der Herzmuskelfaser. Huber Verlag, Bern 1956a.

WEIDMANN, S.: Shortening of the cardiac action potential due to a brief injection of KCl following the onset of activity. J. Physiol. 132, 157 (1956b).

WENCKEBACH, K. F. u. H. WINTERBERG: Die unregelmäßige Herztätigkeit. Engelmann Verlag, Leipzig 1927.

WEST, T. C., L. B. TURNER a. T. A. LOOMIS: Effects of acetylcholine on mechanical and electrical properties of isolated rabbit auricle: their relationship to the genesis of arrhythmias. J. Pharmacol. 111, 475 (1954).

WEST, T. C. a. D. W. AMORY: Single fibre recording of the effects of quinidine at atrial and pacemaker sites in the isolated right atrium of the rabbit. J. Pharmacol. 130, 183 (1960).

WINTERBERG, H.: Studien über Herzflimmern. I. Mttlg. Über die Wirkung des Nervus vagus und accelerans auf das Flimmern des Herzens. Pflügers Arch. 117, 275 (1907). II. Mttlg. Über die Beeinflussung des Herzflimmerns durch einige Gifte. Ibid. 122, 361 (1908).

WOODSON, R.E., H.W. YOUNGKEN, E. SCHLITTLER a. J.A. SCHNEIDER: Rauwolfia; Botany, Pharmacognosy, Chemistry and Pharmacology. Little, Brown & Co., Boston, Toronto, 1957.

WOODWARD, R.B.: Neuere Entwicklungen in der Chemie der Naturstoffe. Angew. Chemie 68, 13 (1956).

YOSHIDA, H.: Zur Deutung des Elektrokardiogramms. Z. Biol. 84, 51 (1926).

ZIPF, K.: Zur Pharmakologie Blutdruck-wirksamer Rauwolfia-Alkaloide. Arzneim.-Forsch. 7, 475 (1957).

ZONDEK, S.G.: Über das Wesen der Vagus- und Sympathikusfunktion. Die Indentität von Nerv- und Ionenwirkung. Biochem. Z. 132, 362 (1922).

Zur Geschichte der Rauwolfia

Mit dem Bekanntwerden der Rauwolfia begannen auch die Historiker dem Ursprung dieser aus Indien stammenden Pflanze und ihrer Verwendung in der Volksheilkunde nachzuforschen. Eine ausführliche Darstellung der Geschichte der Rauwolfia gibt SCHADEWALDT (1958). Ihren Namen erhielt die Pflanze 1703 durch Charles Plumier (1646 - 1704) zur Erinnerung an den deutschen Arzt, Botaniker und Orientreisenden Leonhard Rauwolf (1540 - 1596). Doch wies GICKLHORN (1960) nach, daß bereits vor Plumier der auf den Philippinen missionarisch wirkende deutsche Botaniker Georg Joseph Kamel (1661 - 1706) um 1690 die Pflanze als "Salix peregrina Rauwolffy" benannte.

Herrn Professor Dr. Dr. h.c. K. Zipf danke ich für die Überlassung des Themas und für den Arbeitsplatz in seinem Institut, sowie für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

Dank schulde ich dem wissenschaftlichen Assistenten, Herrn Dr. A. Petter für wertvolle Anregungen und für seine Anteilnahme am Gelingen der Arbeit.

LEBENSLAUF

Am 2. Juni 1936 bin ich als Sohn des Bilanzbuchhalters Roman Schreiber und seiner Ehefrau Helene, geb. Beuer, in Reichenberg/C. S. R. geboren. Nach dem Besuch der Volksschulen in Reichenberg und Schleißheim bei München trat ich 1946 in das Theresiengymnasium in München ein. 1949 wechselte ich in das Alte Realgymnasium in München und legte dort im Juli 1955 die Reifeprüfung ab.

Mit dem Wintersemester 1955/56 nahm ich an der Universität München das Studium der Veterinärmedizin auf. Im August 1960 bestand ich hier die Tierärztliche Prüfung. Derzeit bin ich als Veterinärpraktikant tätig.